

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **06-285150**

(43)Date of publication of application : **11.10.1994**

(51)Int.Cl.

A61L 27/00
A61F 2/06

(21)Application number : **05-098343**

(71)Applicant : **KOKEN CO LTD**

(22)Date of filing : **02.04.1993**

(72)Inventor : **NOISSHIKI YASU HARU**
MIYATA TERUO
IWASAKI TORU
ITO HIROSHI

(54) ARTIFICIAL BLOOD VESSEL

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide an artificial blood vessel rich in flexibility, smooth for needle insertion and free from separation by pressure-injecting an insoluble collagen into a tube wall of a tubular body comprising a fibrous material, and then subjecting it as it is in an undried state to a chemical treatment.

CONSTITUTION: An insoluble collagen is pressure-injected into a tube wall of a tubular body comprising a fibrous material, then subjected as it is in an undried state to a chemical treatment and consecutively to an autoclave treatment. The chemical treatment herein is a chemical cross-linking, saccinylation or alkali treatment. This artificial blood vessel is free from blood leakage, excellent in flexibility, smooth for needle insertion and excellent in anti-thrombogenic property. Furthermore, if glycerine is contained therein, flexibility is further enhanced in this blood vessel.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 30.03.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the dismissal
examiner's decision of rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application] 26.08.2003

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-285150

(43) 公開日 平成6年(1994)10月11日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 27/00	Q	7252-4C		
A 6 1 F 2/06		9361-4C		

審査請求 未請求 請求項の数5 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平5-98343

(22) 出願日 平成5年(1993)4月2日

(71) 出願人 591071104

株式会社高研

東京都新宿区下落合3丁目5-18

(72) 発明者 野一色 泰晴

神奈川県横浜市金沢区並木2-6-11

(72) 発明者 宮田 暉夫

東京都目黒区中根2-11-21株式会社高研
研究所内

(72) 発明者 岩崎 徹

東京都目黒区中根2-11-21株式会社高研
研究所内

(74) 代理人 弁理士 田中 宏 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 人工血管

(57) 【要約】

【目的】 本発明は人工血管に関し、特に不溶性コラーゲンを用いブロッティング不要な人工血管を提供する。

【構成】 繊維質よりなる管状体の管壁に不溶性コラーゲンを圧入し、続いてこれをそのまま未乾燥状態で化学的処理を施した人工血管であり、その製造方法である。



1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 繊維質よりなる管状体の管壁に不溶性コラーゲンを圧入し、続いてこれをそのまま未乾燥状態で化学的処理を施した人工血管。

【請求項2】 未乾燥状態で化学処理後、そのままオートクレーブ処理を続行する請求項1記載の人工血管。

【請求項3】 化学処理が化学架橋、サクシニル化、或いはアルカリ処理である請求項1記載の人工血管。

【請求項4】 繊維質よりなる管状体の管壁に不溶性コラーゲンを圧入し、これをそのまま未乾燥状態で化学的処理を施したことを特徴とする人工血管の製造方法。

【請求項5】 繊維質よりなる管状体の管壁に不溶性コラーゲンを圧入し、これをそのまま未乾燥状態で化学的処理を施した後、更にオートクレーブ処理を続行することを特徴とする人工血管の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は人工血管に関し、特に不溶性コラーゲンをを用いブロッグロッキング不要な人工血管に関する。

【0002】

【従来の技術】繊維を編んだり、或いは織ったり又は不織布で管状体とた人工血管が広く臨床に使用されている。

【0003】この従来の人工血管にあつては、血液の漏れを防止するため、使用前に患者の血液あるいはアルブミン等を用いてプレクロティング処理を行っていた。すなわち、使用前人工血管を患者の血液中に浸漬、乾燥の操作を繰返して人工血管の周囲に血栓を生じさせたり、或いはアルブミン中に浸漬、乾燥を行って、血液の漏れを防ぐ操作を行っている。

【0004】しかし、緊急な手術の場合にはこのような処理を行っていない間に合わない場合があり、また、手術後、体内で線維素溶解が起こり再出血が生じる心配がある。アルブミン中に浸漬、乾燥を行った場合、通常オートクレーブ処理を行うが、このようにして得た人工血管は硬く針が通りにくいという欠点があった。そこで、このプレクロティング処理に代る方法として事前にコラーゲンあるいはゼラチンを人工血管表面に塗布し、これによって目詰まりさせた人工血管が開発されている。

【0005】しかし、事前にコラーゲンあるいはゼラチンをコーティングし、乾燥をした人工血管は柔軟性に欠け、手術針の通りが悪く、また水分の吸収が遅く、更にこのコーティングした材料が剥がれ他の部位で問題を起こしたり、或いは抗血栓性が悪い等の欠点があつて満足すべきものではなかった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明者は上記の欠点を改良し、柔軟性及び抗血栓性を有する目詰まりをした人工血管を得るため種々検討した結果、本発明を完成し

2

たもので本発明の目的は柔軟性に富み針の通りが良く剥離の心配もない人工血管を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の要旨は、繊維質よりなる管状体の管壁に不溶性コラーゲンを圧入し、続いてこれをそのまま未乾燥状態で化学的処理を施した人工血管であり、滅菌処理を要する場合には未乾燥状態で化学処理した人工血管を、そのままオートクレーブ処理を続行するのであり、また、化学処理を施す場合、化学処理が化学架橋、サクシニル化、或いはアルカリ処理であることが好ましく、また、繊維質よりなる管状体の管壁に不溶性コラーゲンを圧入し、これをそのまま未乾燥状態で化学的処理を施したことを特徴とする人工血管の製造方法であり、滅菌処理を要する場合は、繊維質よりなる管状体の管壁に不溶性コラーゲンを圧入し、これをそのまま未乾燥状態で化学的処理を施した後、更にオートクレーブ処理を続行することを特徴とする人工血管の製造方法である。

【0008】本発明に用いる人工血管の材料としては、合成繊維を編んだり、或いは織ったり又は不織布で管状体としたものを使用する。この合成繊維としては、オートクレーブ処理による滅菌作用に耐えられるものが好ましいが、特に制限は無く、例えばポリエステル（ダクロン）やポリ四フッ化エチレン（テフロン）などの合成繊維が使用される。また、その直径や形状或いはポロシティについても特に制限はない。使用する不溶性コラーゲンとしてはテンドンコラーゲン、ハイドコラーゲン等を使用することが出来る。本発明においては、この不溶性コラーゲンを人工血管の内面より、或いは裏返しすることにより外面より圧入してポロシティを下げる。圧入手段としては、例えばシリンジに前記不溶性コラーゲンのサスペンションを入れ、これを用いて人工血管の内部に注入する。この場合不溶性コラーゲンのサスペンションの濃度は特に制限はないが、操作性より0.1～2%程度が適当である。また、pHについては特に制限ない。この不溶性コラーゲンのサスペンションに可溶性コラーゲンを混合しても良く、可溶性コラーゲンとしてはアテロコラーゲン、酸可溶性コラーゲン、アルカリ可溶化コラーゲン、サクシニル化コラーゲン等である。

【0009】コラーゲンを圧入後、この人工血管を乾燥すること無く、化学処理を行う。化学処理には化学的架橋と化学的修飾とがあり、何れか一方を施しても良く、また、両方を施しても良く、両方を施す場合何れの処理を先に施しても良い。化学処理の一つである化学的架橋を行うことにより、生体内の分解性の調整、抗原性の低減、あるいは物理的強度を高めることが可能である。架橋剤としては通常コラーゲンの架橋に用いられているものであれば何でも良い。例えば、ホルマリン、グルタルアルデヒド、ヘキサメチレンジイソシアナート、ポリエポキシ化合物、ジアルデヒドでん粉等である。

【0010】化学処理の他の一つである化学修飾は、圧入したコラーゲンをサクシニル化あるいはアルカリ処理等であり、これにより抗血栓性を高めたり、あるいは含水量を高めることが可能となる。なお化学修飾を行わずに化学架橋のみを行うことも可能である。滅菌状態で上記の操作を行って人工血管を製造した場合にはそのままの状態で使用できるが、得られた人工血管を滅菌処理の場合にはオートクレーブ処理が好ましい。オートクレーブ処理を行う場合、化学処理後、過剰の処理剤を除去した後にそのまま乾燥することなく、その状態でオートクレーブ処理を行う。このオートクレーブ処理をした後、滅菌状態で保管しておき、必要時にそのまま使用することが可能である。最初の不溶性コラーゲンの圧入によりポロシティーを下げることで最終のオートクレーブ後においてもその低いポロシティーを維持することが可能である。

【0011】以上一連の操作により得られる人工血管は非常に柔軟性に富み、針の通りもスムーズなものであり、さらに抗血栓性にも優れた人工血管である。以上充分柔軟な人工血管であるが、さらなる柔軟性が必要な場合にはグリセリンを含有させることにより達成することが出来る。

【0012】以上本願発明においては、不溶性コラーゲンを使用し、一連の操作を乾燥すること無く湿润状態で行うことが重要であって、その操作過程において乾燥したもの、及び可溶性コラーゲンを使用した場合との差異を図1～4に示す。これら図はそれぞれの電子顕微鏡であって、これらの写真の下に示した白線は100ミクロンを示す。

【0013】図1は本願発明にかかる人工血管の内面の状態を示し、図2は圧入後乾燥し、しかる後、化学処理を施した人工血管の内面の状態を示したものであり、また、図3は可溶性コラーゲンであるアテロコラーゲンをういた場合、図4は不溶性コラーゲンを減圧注入した場合である。以下、実施例をもって本発明を具体的に説明する。

【0014】

【実施例及び比較例】

実施例1

テンドンコラーゲン線維31.3gを精製水21中に分散、膨潤させ、分散液のpHを1NHC1を用いて3.0に合わせる。この分散液をホモジナイズし0.25%テンドンコラーゲン分散液を調整する。ポリエステル繊維製人工血管を約20cm長に切断しそのまま、あるいは裏返した後、一端を密栓する。更に他端に3方活栓を介して50ml容シリンジからテンドンコラーゲン分散液を押しだしポリエステル製人工血管の管壁でコラーゲン分散液を濾過するようにしながらコラーゲン分散液を圧入を行う。これを分散液の漏れが止まるまで繰り返す。圧入した後、外面に付着した過剰のテンドンコラー

ゲン分散液を拭き取り、更に裏返して反対側の面に付着した過剰のテンドンコラーゲン分散液を拭き取る。その後圧入されていない人工血管の両端部分を切り落とす。圧入が完了した人工血管を中和するため、0.02M炭酸ナトリウム-炭酸水素ナトリウム緩衝液(50%エタノール)を作成し、前記圧入が完了した人工血管をこの緩衝液に室温で数時間浸漬する。その後同緩衝液に1%濃度となるように架橋剤のポリエチレングリコールジグリシジルエーテル(ナガセ化成工業製デナコールEX-810)を加え架橋浴を調整する。この架橋浴中に前記の圧入の終了した人工血管を浸漬し、30℃で10時間、架橋化反応を行う。この反応によるリジン残基の側鎖アミノ基の反応率は65%であった。架橋化の終了後精製水で洗浄する。その後、0.2Mグリシン-0.2M炭酸ナトリウム-炭酸水素ナトリウム溶液を調整しこの溶液に人工血管を浸漬し30℃で22時間反応させ、未反応のエポキシ基を失活させる。その後精製水を用いて水洗し、その後、オートクレーブ処理を121℃、20分間行なった。この血管を犬の大動脈に移植したところ、出血も見られず針の通りもスムーズな血管であった。また移植後も組織との馴染みも大変良く短期に内皮細胞に覆われ良好な治癒を示した。

【0015】実施例2

実施例1と同様に架橋、洗浄、失活を行った後にその血管を0.02Mホウ砂緩衝液(pH9.0):200mlに浸漬しpHを9.0に調整する。ここに5%無水コハク酸/アセトン溶液:400mlを加え室温で一晩攪拌しサクシニル化を行う。以上の反応によりリジン残基の側鎖アミノ基の反応率は89%であった。サクシニル化の終了した人工血管を精製水で洗浄し、その後、オートクレーブ処理を121℃、20分間行う。この血管を犬の大動脈に移植したところ、出血も見られず針の通りもスムーズな血管であった。また移植後も組織との馴染みも良く血管壁に線維芽細胞の進入が見られ、また血管内面は内皮細胞に覆われ良好な治癒を示した。

【0016】実施例3

実施例1と同様に架橋、洗浄、失活を行った後にその血管を0.2MNaOH溶液200mlに浸漬し室温で一晩放置しアルカリ処理を行う。この血管を十分に洗浄し、その後、オートクレーブ処理を121℃、20分間行う。

【0017】実施例4

実施例1と同様に人工血管にテンドンコラーゲンを詰めた後にデナコールEX-810の代わりにグルタルアルデヒドを用いた架橋を行った。30℃、2時間の反応によりリジン残基の側鎖アミノ基の反応率は85%であった。その後実施例1と同様に処理を行った。

【0018】ポロシティー8000の人工血管に実施例1と同様にテンドンコラーゲンを圧入後、過剰のテンドンコラーゲンを遠心分離(2000rpm、2分間)に

5

より除去する。その後1% $\text{NH}_4\text{OH}-\text{MeOH}$ 溶液浸漬後、 MeOH 中1%ヘキサメチレンジイソシアナートにより架橋を行う。過剰のヘキサメチレンジイソシアナートを MeOH で十分に洗浄した後、水に置き換え使用する。上記のポロシティの値は管壁の透過性を示す値であって、120mmHgの圧力下で測定する。そしてその値の単位は $\text{ml}/\text{cm}^2 \cdot \text{min}$ である。

【0019】

【発明の効果】本発明で得られた人工血管は、血液の漏れがなく、非常に柔軟性に富み、針の通りもスムーズなものであり、さらに抗血栓性にも優れた人工血管であ

6

る。そして更にグリセリンを含有した場合には、さらに柔軟性を有する人工血管を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

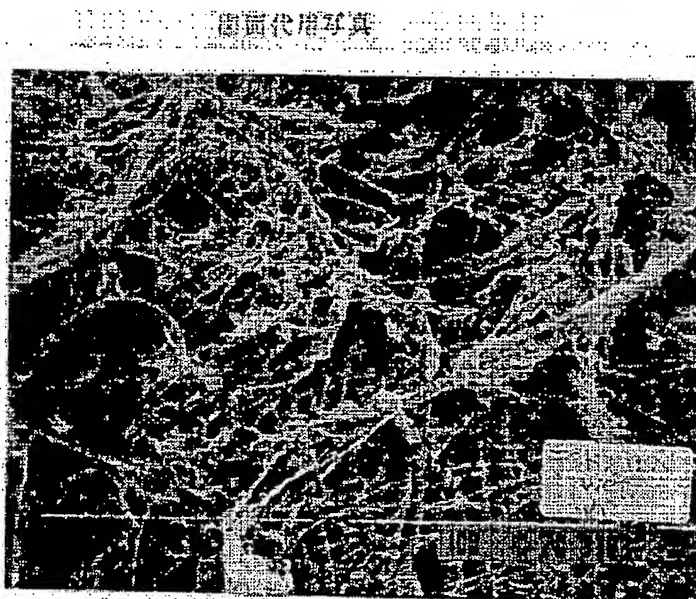
【図1】本発明にかかる人工血管の内面の電子顕微鏡写真

【図2】不溶性コラーゲン圧入後乾燥し、しかる後、化学処理を施した人工血管の内面の電子顕微鏡写真

【図3】可溶性コラーゲンを圧入後乾燥した人工血管の内面の電子顕微鏡写真

【図4】不溶性コラーゲンを減圧注入後湿潤状態で化学処理を施した人工血管の内面の電子顕微鏡写真

【図1】

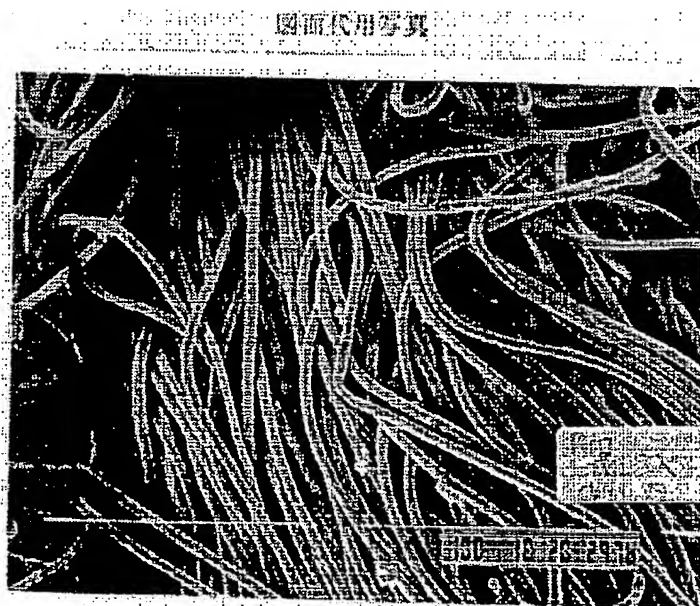


BEST AVAILABLE COPY

【図2】



【図3】



BEST AVAILABLE COPY

【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 伊藤 博
東京都目黒区中根2-11-21株式会社高研
研究所内

BEST AVAILABLE COPY